



药物递送系统在胰腺癌治疗中的应用*

史宛瑞¹⁾ 崔立刚¹⁾ 梁晓龙^{1,2,3)**}⁽¹⁾ 北京大学第三医院超声医学科, 北京 100191; ⁽²⁾ 血管稳态与重构全国重点实验室 (北京大学), 北京 100191;⁽³⁾ 胃肠肿瘤医-X协同创新北京市重点实验室, 北京 100191)

摘要 胰腺癌 (pancreatic cancers, PCs) 是消化系统常见且预后极差的恶性肿瘤。其主要治疗方式包括手术、放化疗和靶向治疗等。PCs 发病隐匿、早期诊断率低下, 大多数患者被诊断为 PCs 时, 已经失去了手术机会。化疗仍是进展期 PCs 的主要治疗方法, 但是 PCs 化疗容易发生耐药。PCs 区别于其他肿瘤最显著的特征是基质十分丰富致密, 不仅阻碍了药物渗透, 同时也阻碍了免疫细胞的浸润。上述原因共同导致 PCs 患者的生存率极低, 现有药物不能满足临床 PCs 治疗的迫切需求。先进的药物递送系统为 PCs 的治疗带来新的机遇, 其具有改善药物递送、增强生物屏障穿透、减少副作用等优点, 同时可以联合多种治疗方法, 因此在 PCs 治疗中的前景十分广阔。目前在 PCs 中广泛应用的药物递送系统主要包括纳米药物递送系统、针对肿瘤微环境的药物递送系统、免疫疗法药物递送系统、基因治疗药物递送系统以及融合各种疗法优点的组合药物递送系统等。本文就上述药物递送系统在 PCs 治疗中的领域发展现状、最新前沿进展和机遇挑战等进行系统总结和前瞻分析。

关键词 胰腺癌, 药物递送系统, 脂质体, 基因治疗, 免疫治疗

中图分类号 R576, Q819

DOI: 10.16476/j.pibb.2025.0037

CSTR: 32369.14.pibb.20250037

胰腺癌 (pancreatic cancers, PCs) 是一种预后极差的肿瘤, 近年来在中国的发病率逐年增高, 5 年生存率很低, 仅有 10%^[1-2]。PCs 临床症状隐匿且不典型, 病程短、病情发展快并迅速恶化。临床 PCs 的早期诊断率非常低下, 大多数患者确诊时已无法进行手术切除^[3-4]; 而对于能够进行手术根治切除的病例, 据报道, 术后 2 年内发生肝转移的比例也高达 60%。因此, 无论能否手术切除, 药物治疗仍是 PCs 的主要治疗方法^[5-6]。病理学结果表明, PCs 中肿瘤上皮细胞仅占据肿块的较小比例, 瘤体内大部分为纤维化间质, 其在肿瘤的恶性生物学行为上扮演重要角色。一方面, PCs 间质增加了组织间液压力, 使肿瘤内微血管密度下降, 从而阻止药物穿透组织间质渗透到肿瘤细胞, 使肿瘤组织中积累的药物较少, 治疗效果不佳^[7]。另一方面, 纤维化间质激活了肿瘤相关成纤维细胞 (cancer-associated fibroblasts, CAFs), 导致细胞外基质 (extracellular matrix, ECM) 重塑, 产生了明显的抑制肿瘤的免疫反应^[8]。治疗药物难以渗透通过基质屏障, 同时化疗药物不存在靶向性、容易产生

耐药性, 且会作用于全身正常组织细胞, 产生极大的毒副作用。因此, 亟需探寻新的 PCs 给药策略, 使药物能穿透致密基质进入肿瘤细胞, 同时又不易产生耐药, 从而达到抑制肿瘤生长的作用并且尽可能地减少对正常组织的不良影响。针对 PCs 治疗难度大、预后差的问题, 高级药物递送系统正在不断被发展, 目前在 PCs 中广泛应用的药物递送系统主要包括纳米药物递送系统、针对肿瘤微环境的药物递送系统、免疫疗法药物递送系统、基因治疗药物递送系统以及融合各种疗法优点的组合药物递送系统等。本文就以上药物递送系统在 PCs 诊治中的研究进展进行综述。

1 纳米药物递送系统

PCs 基质致密, 传统药物渗透深度有限, 纳米

* 国家自然科学基金 (32271443), 血管稳态与重构全国重点实验室 (北京大学) - 北京大学第三医院研究基金 (2024-VHR-SY-03) 和北京市自然科学基金 (JQ22024, L232087) 资助项目。

** 通讯联系人。

Tel: 010-82264405, E-mail: xiaolong_liang@bjmu.edu.cn

收稿日期: 2025-01-18, 接受日期: 2025-04-03

药物在改善PCs的药物输送方面有重要作用。化疗药在PCs的应用中耐药性明显,以纳米医学为支撑的联合疗法,利用不同药物的协同作用来针对各种耐药机制,增加PCs治疗中克服化疗耐药性的可能性。各种先进的纳米药物递送系统相继被开发,主要包括脂质体药物递送系统、靶向功能化药物递送系统等,用以解决PCs中结缔组织增生和缺氧导致的治疗难点,最终提高化疗药的抗肿瘤效果。

1.1 脂质体药物递送系统

PCs中基质成分复杂,纤维结缔组织增生明显,这些特征限制了药物的递送,使其无法在肿瘤细胞富集且对治疗的响应率较低。为了克服以上挑战,研究者已转向针对PCs的一种十分具有前景的治疗方法——基于纳米颗粒的药物递送系统。该系统在PCs治疗中具有多种优势,尤其是在克服PCs乏氧和纤维增生方面,可以设计成具有选择性地靶向肿瘤细胞的纳米颗粒,在肿瘤微环境(tumor microenvironment, TME)的乏氧区域内富集^[9-12]。在众多纳米药物递送平台中,脂质体已经成为最广泛采用的载体之一。脂质体是多功能的密封囊泡,由磷脂双分子层构成,其大小和形状各不相同,直径50 nm~1 μm不等,具体情况取决于其组成和制备方法^[13-14]。脂质体将治疗药物封装在其内部,使其成为可以同时携带各种亲水性、疏水性和两亲性药物的理想选择,从而满足不同的药物递送需求^[15]。此外,脂质体具有许多优良的生物学特性,使其在药物递送领域非常具有吸引力。这些特性包括:合适的尺寸、优异的生物相容性、生物降解性、无毒性以及表面特性可调等^[16]。脂质体药物递送系统在PCs治疗的最新研究进展中表现出了巨大的潜力,特别是在PCs化疗中^[15, 17-20]。载有羟氯喹和细胞毒性药物紫杉醇的脂质体平台在胰腺肿瘤细胞和肿瘤相关CAF中可以诱导自噬^[21],具有显著的杀伤作用。吉西他滨是PCs的标准治疗药物,但是其递送效率差。为了解决这个问题,研究者们探究靶向脂质体制剂以改善其递送效果。与非靶向脂质体相比,将马来酰亚胺-硫醇抗体片段偶联了载有吉西他滨和紫杉醇的脂质体,最终PCs细胞摄取增强,有出色的抗增殖作用,提高了PCs的治疗效果。此外,对侵袭性PCs肿瘤模型进行治疗时,这些脂质体显示出更高的疗效,能通过细胞凋亡和细胞坏死等方式导致肿瘤细胞死亡^[22]。

然而,脂质体作为药物递送系统也存在局限性,包括体内稳定性欠佳、血液循环时间有限、难

以输送液体药物以及靶向选择能力不足等。为了使脂质体更适合临床应用,需要优化配方、增加稳定性、增加在血液中循环的时间。此外,还需对其进行表面修饰,增加其靶向性。

1.2 靶向功能化药物递送系统

传统的纳米颗粒药物递送系统由于在体内循环时间短、靶向性差等问题,在纳米颗粒表面修饰靶向分子可以改善这些问题。采用特异性靶向PCs细胞上过表达的受体相对应的配体或抗体进行表面修饰的纳米颗粒,可进一步增强药物递送的特异性,并最大限度地减少脱靶效应^[23-24]。这些功能化颗粒药物递送系统的典型代表就是抗体-药物偶联物(antibody-drug conjugate, ADC)。现阶段在该领域开展了众多关于ADC的研究,以提高PCs患者的生存率^[25-27]。死亡受体5(death receptor 5, DR5),也称为肿瘤坏死因子相关凋亡诱导配体受体2,是肿瘤坏死因子受体超家族中I型膜分子的成员。DR5在正常细胞中的表达很少或不表达。然而,它在多种肿瘤中显著上调,例如淋巴瘤、淋巴细胞白血病、多发性骨髓瘤、膀胱癌、结肠癌、卵巢癌、肺癌、乳腺癌和PCs。DR5可以通过外源性或内源性信号通路特异性触发多种肿瘤细胞的凋亡和自噬细胞死亡^[28-30]。近年来,针对抗DR5抗体药物偶联物Oba01的研究为PCs治疗提供了新策略^[31]。该研究通过基因表达分析和免疫组化证实,DR5在胰腺导管腺癌(pancreatic ductal adenocarcinoma, PDAC)组织中显著高表达,主要位于肿瘤细胞膜表面,而正常胰腺组织中无表达。Oba01通过靶向结合DR5,触发受体介导的内吞作用,诱导G2/M期细胞周期阻滞及凋亡通路激活,并激活抗体依赖的细胞毒性和补体依赖的细胞毒性增强抗肿瘤免疫应答。在PC患者来源的异种移植模型(patient-derived xenografts, PDX)中,Oba01单药治疗显著抑制肿瘤生长,且与吉西他滨联合使用时表现出协同效应。在最近的一项研究中,Wu等^[32]设计了一种名为HzMUC1的人源化MUC1抗体,作为一种很有前景的新型PCs靶向疗法,能显著抑制PCs肿瘤细胞的生长。该抗体特异性靶向MUC1蛋白的两个重要结构域(即MUC1-N和MUC1-C)之间的相互作用区域。该研究旨在评估一种称为HzMUC1-MMAE的ADC在MUC1阳性PCs的疗效。实验结果表明,该人源化抗体联合单甲基auristatin具有良好的抗肿瘤作用。Zhang等^[33]设计了一种巧妙的双靶向载药微泡,其表面修饰环状

精氨酸-甘氨酸-天冬氨酸 (cyclic arginine-glycine-aspartic acid, cRGD) 和 cCLT1 (CGLIIQKNEC, 一种胶原结合肽), 内部装载紫杉醇, 采用三步级联递送策略来克服紫杉醇在胰腺癌递送过程中的多重屏障, 从而提高药物的递送效率以改善PCs化疗疗效。PCs作为一种没有有效靶向治疗方法且最具侵袭性的恶性肿瘤, 靶向的递送系统能够有效提高药物富集量, 从而提高疗效。虽然常规的靶向纳米材料在PCs治疗中扮演重要角色, 但是PCs治疗中最棘手的问题是由致密基质等构成的抑制性的TME, 因此研究者针对PCs的抑制性的微环境开展

了广泛的研究。

2 针对肿瘤微环境的药物递送系统

PCs是一种具有极高侵袭性和转移性的恶性肿瘤, 其TME是与PCs肿瘤细胞相关的极其复杂的动态的生态系统, 周围环绕着大量的细胞和非细胞成分, 如血管系统、星状细胞、ECM、巨噬细胞、CAF、免疫细胞和癌细胞等 (图1)^[34-35]。随着疾病的进展, 这些成分可以获得与癌症相关的特征。TME对于PCs的进展、侵袭以及治疗反应起着至关重要的作用。

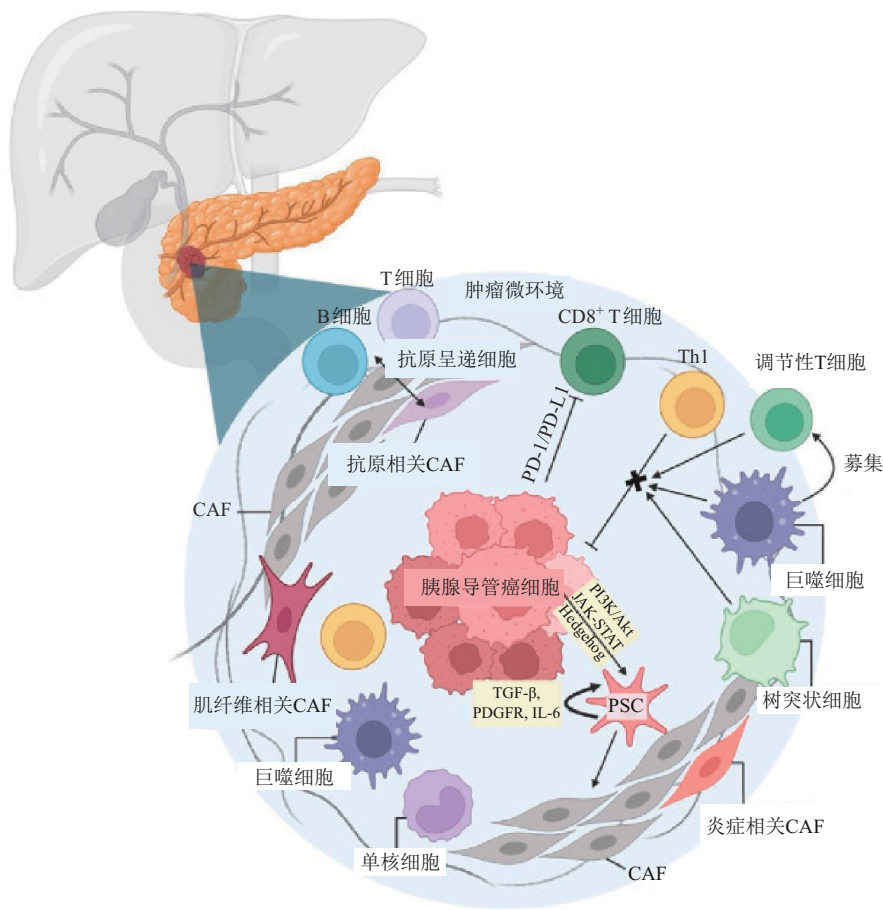


Fig. 1 Tumor microenvironment of pancreatic cancer^[35]
图1 胰腺癌肿瘤微环境 (TME)^[35]

PSC: 胰腺癌星状细胞 (pancreatic stellate cell); CAF: 肿瘤相关成纤维细胞 (cancer-associated fibroblasts); Th1: T辅助细胞 (T helper 1); PD-1/PD-L1: 程序性死亡受体1/程序性死亡配体1 (programmed cell death protein-1/programmed cell death-ligand 1); TGF-β: 转化生长因子β (transforming growth factor-β); PDGFR: 血小板衍生生长因子受体 (platelet-derived growth factor receptor); IL-6: 白介素-6 (interleukin-6); Hedgehog: 一种信号通路。

PCs肿瘤组织中大量的基质成分, 阻碍了药物向肿瘤细胞的扩散, 严重限制了肿瘤治疗效果。基于以上背景, Zhou等^[36]开发了一种载有转化生长因子β受体1抑制剂的纳米囊泡, 通过诱导Smad2/3

蛋白磷酸化抑制PCs中成纤维细胞基质胶原蛋白分泌并形成的实体肿瘤“物理屏障”, 从而促进T淋巴细胞向肿瘤组织浸润, 克服其所导致的先天性免疫耐受, 最终在乳腺癌、结直肠癌、黑色素瘤、

PCs等多种动物肿瘤模型中均验证了其抑瘤以及促进免疫的效果。此外, PCs TME 中脉管系统也扮演着重要的角色, 其中血管可以供应氧气和营养物质以支持肿瘤细胞快速生长, 因此PCs通常伴随强烈的新生血管生成, 但这些新形成的血管常常结构异常, 导致供氧不足, 形成肿瘤内的乏氧微环境。基于以上研究背景, 研究人员开发出了针对脉管系统和乏氧微环境的治疗策略。其中, 基于靶向肽的生物治疗药物具有选择性好、结合亲和力强、化学修饰可塑性强、组织渗透性好等优点, 在PCs诊疗领域潜力巨大。通过鉴定对这些靶标具有亲和力的特定肽, 可以开发能够精确靶向和操纵微环境成分的药物。此类干预主要集中在肿瘤脉管系统、ECM或肿瘤基质细胞等。利用专门针对PCs相关微环境而设计的肽可以成为改善预后的十分有前景的治疗方式。内化RGD (internalizing RGD, iRGD) 肽可以选择性地靶向整合素 $\alpha v\beta 3$, 该整合素往往在与PCs相关的血管中高度表达。研究显示, 当与其他药物联用时, iRGD可以促进药物向这些肿瘤深部的递送, 从而在化疗和免疫治疗结局方面获得更好的疗效^[37]。CAF活化蛋白 α (FAP α) 是肿瘤相关CAF的特征性标志, 在PCs的微环境的表达十分常见。通过使用专门靶向FAP α 的肽, 可以有效地将药物转运到CAFs, 从而阻止其导致肿瘤进展^[38]。

PCs TME 基质成分复杂, 有复杂的新生血管、

基质成分等, 在肿瘤的生长、迁移等方面有着重要影响, 共同导致了PCs预后差的结局, 因此针对其致密基质、脉管系统、乏氧微环境的治疗策略在其抑瘤中起到关键作用。在PCs的TME中, 一个非常重要的因素就是免疫抑制的微环境, 因此联合免疫治疗可望取得更好的治疗效果。

3 免疫疗法药物递送系统

众多研究表明, 免疫疗法在各种肿瘤治疗中具有广阔的应用前景, 然而其在PCs中的有效性由于PCs致密的基质而受到了明显的限制。为了克服这些限制, 纳米药物递送系统被广泛研究^[34]。工程化的纳米药物在PCs的治疗中具有多方面的价值, 如提高PCs细胞的免疫原性、重编程抑制免疫反应的肿瘤相关CAF、增强树突状细胞等抗原呈递细胞的呈递能力, 以及减轻TME的高度免疫抑制特征等。联合以上治疗策略, 可以改善细胞毒性T淋巴细胞的浸润情况, 最终导致针对PCs的、更有效的抗肿瘤免疫反应^[39-44]。Luo等^[41]采用纳米载体联合Toll样受体 (Toll like receptor 7, TLR7) 激动剂和免疫原性细胞死亡刺激剂触发有效的PCs的化学免疫疗法。该研究基于TLR激动剂作为免疫调节剂在PCs中重编程抑制性免疫微环境以及免疫原性化疗剂伊立替康的共同递送, 二者联合后包被在介孔二氧化硅中 (图2)。该治疗体系可以诱导免

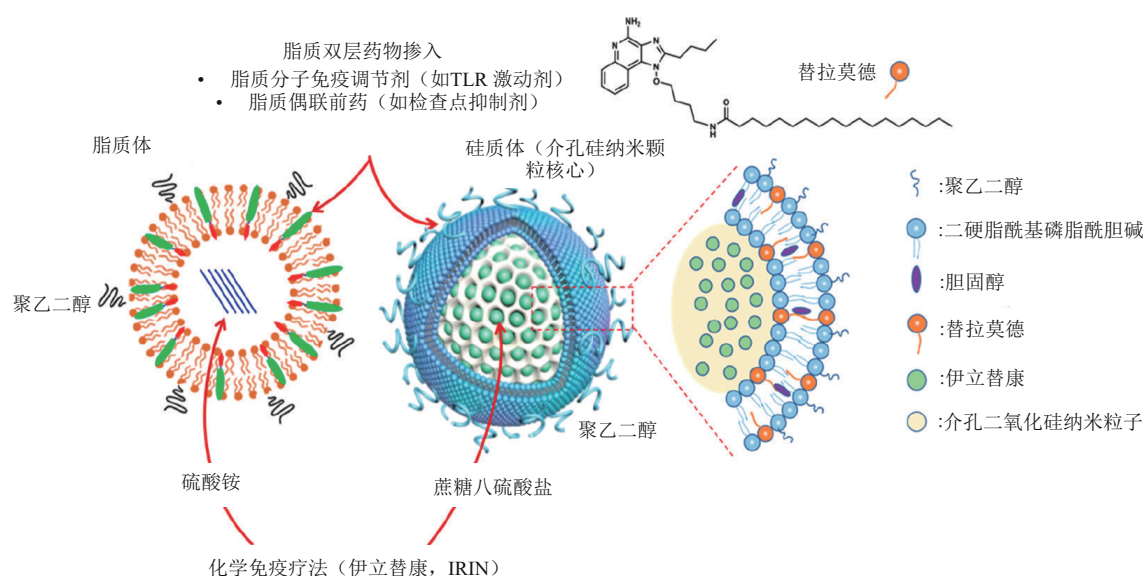


Fig. 2 The key design features for co-formulated drug delivery by lipid bilayer coated silicasomes and liposomes^[41]

图2 脂质双层涂层的介孔二氧化硅和脂质体联合药物递送的关键特征^[41]

疫原性死亡, 肿瘤引流淋巴结中抗原呈递细胞活化增强, 肿瘤组织中细胞毒性T细胞浸润增加以及调节性T细胞数量减少, 最终导致了PCs皮下瘤和原位瘤缩小以及肿瘤转移消失。由此可见, 在没有药物毒性或者载体毒性的情况下, 化学免疫疗法和免疫调节剂相结合的双重递送策略可以有效的发挥抗肿瘤以及抑制肿瘤转移作用。

PCs中的免疫抑制微环境在其预后中起到关键作用, 针对致密基质、免疫原性差、免疫检查点抑制剂响应率低等问题开发的一系列免疫治疗的策略, 有望在改善PCs整体预后中发挥重要作用。但是, 无论是纳米材料递送系统还是针对TME的药物递送系统、以及针对免疫抑制微环境的药物递送系统, 都是在疾病发生以后采取的治疗办法, 无法从根源上消除肿瘤, 因此部分研究对肿瘤的抑制率有限。而基因治疗是针对PCs发病机制中的突变基因, 可更加彻底的减少突变肿瘤细胞的表达, 抑制肿瘤生长和转移。

4 基因治疗药物递送系统

PCs是一种高度异质性的肿瘤, 其细胞在基因表达和突变等方面存在差异。基因治疗药物递送系统将治疗性基因高效、安全地输送到目标细胞中。基因治疗可以利用肿瘤特异性抗原或突变基因作为靶点。除了针对基因突变, 还可以靶向TME。PCs的TME具有高度的纤维化和免疫抑制性。基因治疗可以通过调节CAFs的功能来改善微环境。免疫基因治疗也可以激活机体自身的免疫系统来对抗PCs。病毒载体是最常用的基因递送方式, 它们利用病毒的天然感染能力将基因传递到细胞中。溶瘤病毒是一种经过基因工程改造的病毒, 可优先在肿瘤细胞中复制和裂解, 其作为表达治疗基因的载体系统, 最终在病毒成功复制后导致肿瘤细胞中治疗基因的表达水平增高^[45]。肿瘤坏死因子受体OX40 (tumor necrosis factor receptor superfamily member 4, 又名Tnfrsf4) 可以刺激T细胞活化, 增强CD4⁺和CD8⁺T细胞的增殖、存活、活化和分化^[46-47]。Liu等^[48]据此设计了一种基于单纯疱疹病毒1 (herpes simplex virus type 1, HSV-1) 的小鼠OX40L表达溶

瘤病毒 (OV-mOX40L), 将OX40L插入HSV-1中构建OV-mOX40L, 随后在胰腺导管癌自发性基因工程小鼠 (KPC小鼠) 模型中评估其疗效, 该体系利用免疫基因治疗表现出明显的肿瘤抑制效果, 并延长了PDAC小鼠的生存期。

此外, RNA干扰 (RNAi) 通过调节转录后基因过程, 为解决基因过表达或突变等提供了一种有价值的方法。与传统化疗相比, 基于小干扰RNA (siRNA) 疗法的显著优势就是可以明显减少副作用。然而, 裸siRNA在应用上面临诸多挑战, 如血液稳定性差、无法自行进入细胞以及易受内源性酶降解等问题。由于缺乏有效且无毒的递送载体, RNAi疗法的临床转化受到阻碍, 药物递送系统可以保护siRNA免受无处不在的RNA酶的影响, 并发生溶酶体逃逸, 有效促进其释放到细胞质中。因此, 研究人员探索了各种递送系统, 包括脂质体、纳米凝胶、阳离子聚合物等, 以实现基于RNA的高效治疗。然而, 大多数传统的纳米载体难以同时提供有效的siRNA保护并实现溶酶体逃逸。siRNA自组装的新材料在应对这一挑战方面具有广阔的前景^[49-55]。Yang等^[56]合成了一种偶联寡聚电解质COE-S6, 其特点是两端带有阳离子电荷的长偶联共轭分子, 当与siRNA结合时, 形成约(205±5.0) nm的球形纳米复合物 (图3)。这些纳米复合物可有效保护siRNA免受RNA酶消化, 同时有助于从溶酶体中逃逸, 实现了与商业Lipo3000相当的转染效率。值得注意的是, Yang等制备的COE-S6/siRNA纳米复合物有效地沉默了PCs细胞中的*K-ras*基因, 肿瘤生长受到了明显的抑制。

基因治疗可以从PCs特异性突变、微环境中基因修饰、免疫基因修饰等多个方面入手, 解决PCs治疗中存在的耐药、药物难以渗透基质的瓶颈。此外, 未来根据每个PCs患者的基因特征, 可以对基因突变情况、肿瘤抗原表达等进行个性化设计, 采用一些先进的基因编辑系统, 如CRISPR-Cas9系统等, 有望为患者提供最适合其肿瘤基因特点的治疗方案^[57]。以上各种单一治疗方法在PCs应用中各有优缺点, 如果能联合各种治疗策略的优势, 避开其劣势, 可望在肿瘤治疗中起到更好的效果。

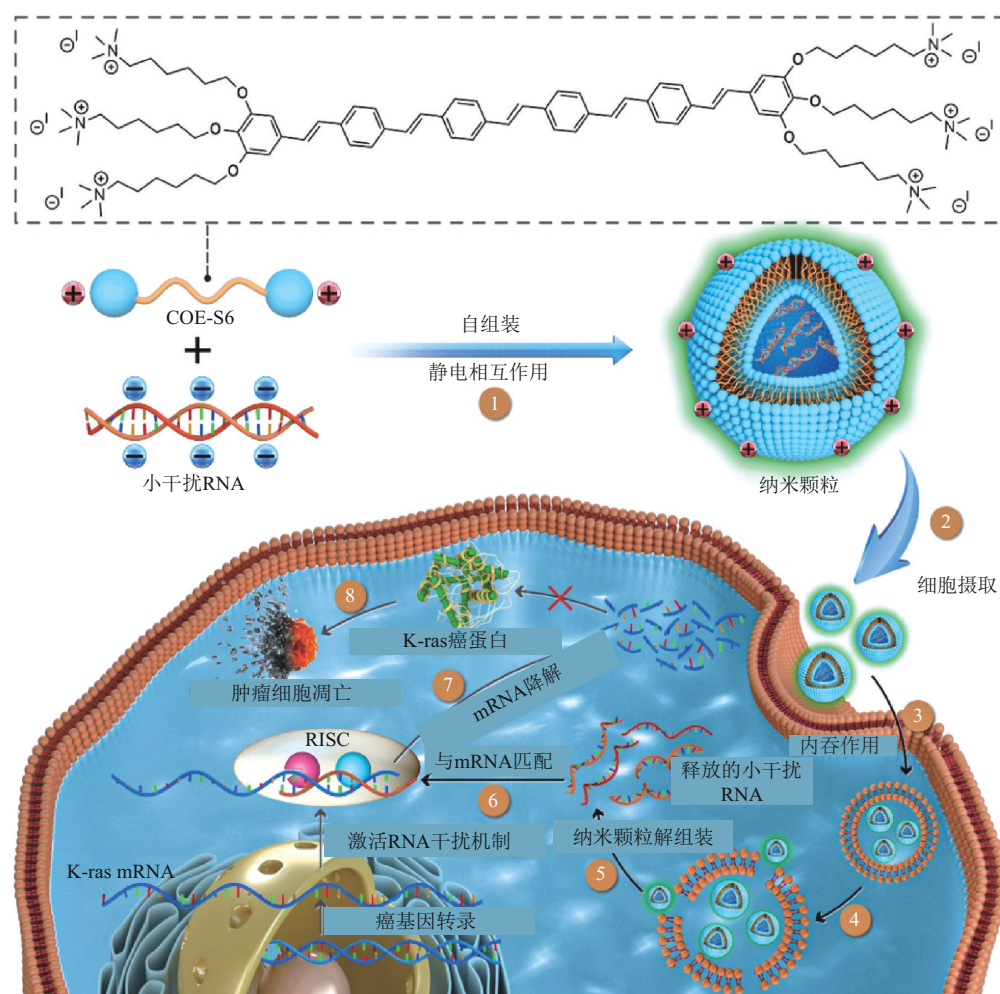


Fig. 3 Schematic cartoon illustration of COE-S6 as a siRNA transfection carrier for pancreatic cancer gene therapy^[56]

图3 COE-S6作为siRNA转染载体用于PCs基因治疗的示意图^[56]

RISC: RNA诱导沉默复合体 (RNA-induced silencing complex)。

5 组合疗法药物递送系统

针对以上PCs治疗所面临的种种困境,将各种治疗方法联合使用的组合疗法能够最大限度地发挥不同治疗作用的优势,同时又尽量减少各种治疗的副作用,在近期的研究中取得了越来越多的进展。声动力治疗 (sonodynamic therapy, SDT) 是通过超声激活声敏剂产生细胞毒性效应的一种新型治疗方式,通过超声照射以后,声敏剂吸收声波能量进入激发态,生成活性氧类 (reactive oxygen species, ROS),导致肿瘤细胞氧化损伤、凋亡或坏死,具有可深部穿透组织、靶向性好等优势,SDT已广泛应用于肿瘤治疗中。Wang等^[58]针对化疗药物在PCs基质中难以渗透的瓶颈问题,设计制备了一种具有明确药物组成的多组分自组装纳米前药,用于

协同递送化疗药物喜树碱和小分子气体一氧化氮 (nitric oxide, NO),实现喜树碱的PCs深部渗透以增强PCs化疗效果。该体系联合了SDT、NO气体治疗和化疗等多种疗法,为胰腺癌去基质化疗提供了一种新的策略。Tang等^[59]针对胰腺癌微环境中大量纤维化基质阻碍药物渗透以及ROS触发的DNA修复通路激活会显著削弱SDT疗效等治疗瓶颈,开发了一种超响应型微泡系统 (P-PPaS MBs),通过共价偶联焦脱镁叶绿酸的脂质、NO纳米前药和胆固醇阳离子脂质自组装形成,并负载聚腺苷二磷酸核糖聚合酶1 (poly (ADP-ribose) polymerase 1, PARP1) siRNA于微泡表面。该设计融合了3大治疗优势: a. 超声触发微泡发生“微-纳转化”,产生的空化效应可增强声敏剂穿透纤维化屏障的能力; b. 焦脱镁叶绿酸产生的ROS可激

活微泡表面NO前药释放NO,解除间质高压并促进药物深部渗透;c.共递送的PARP1 siRNA能阻断DNA修复通路,与SDT形成“杀伤-修复抑制”协同机制,显著提升肿瘤细胞清除效率。这种整合NO自供给、基因治疗和微泡载体技术的组合策略,为突破PCs治疗困境提供了新思路。

此外,不仅是各种治疗方法的联合,治疗药物的组合递送也尤为重要。在PCs治疗中,单一药物治疗耐药性对这种侵袭性疾病的预后带来了巨大的挑战,因此需要整合多种治疗药物,联合不同的作用机制,从而提高抑瘤效果。此外,肿瘤异质性以及获得性耐药等也迫切需要联合治疗。以上策略不仅具有协同相互作用,而且还能减少单药使用量,减轻相关的毒副作用。通过联合递送,即同时向原发肿瘤和转移灶进行药物递送,有助于抑制肿瘤扩散。临床实验为联合给药方法提供了强有力的证据,使其成为改善PCs预后的关键方法。最近的研究已经确定了十分有效的靶向药物组合用于PCs的治疗。在近期的一项研究中,研究人员联合不同疗法设计了一种新策略用以解决PCs治疗中的乏氧问题。该研究开发了一种名为adv-MCK的响应式供

氧系统(图4),采用级联反应机制来减轻PCs中的乏氧情况。在细胞、类器官和体内模型等各个层面的实验证实了这种方法在治疗PCs方面的疗效。adv-MCK系统由表达3个基本基因的溶瘤腺病毒组成。首先,微RNA(miRNA,miRNA)靶标使腺病毒能够在PCs细胞内选择性复制。其次,过氧化氢酶促进这些肿瘤细胞中过量的过氧化氢转化为氧气。然后通过上述氧气来产生单线态氧,从而增强TME中的溶瘤活性。此外,adv-MCK系统特异性靶向和改善PCs中的缺氧,从而产生显著的抗肿瘤作用。光动力治疗的原理与SDT类似,通过激光激活光敏剂,引发光化学反应产生ROS,进而破坏病灶。当与光动力疗法联合使用时,adv-MCK系统在对抗PCs方面显示出更高的疗效。此外,已发现该疗法可以激活肿瘤的免疫反应,特别是可以显著提高TME中 $\gamma\delta$ T细胞的水平^[60]。

无论是各种治疗策略的联合还是各种治疗药物的联合,均在PCs治疗中扮演了重要的角色,解决了单一治疗方式的耐药、毒性大、副作用强等问题,在联合抗肿瘤中发挥了重要作用。

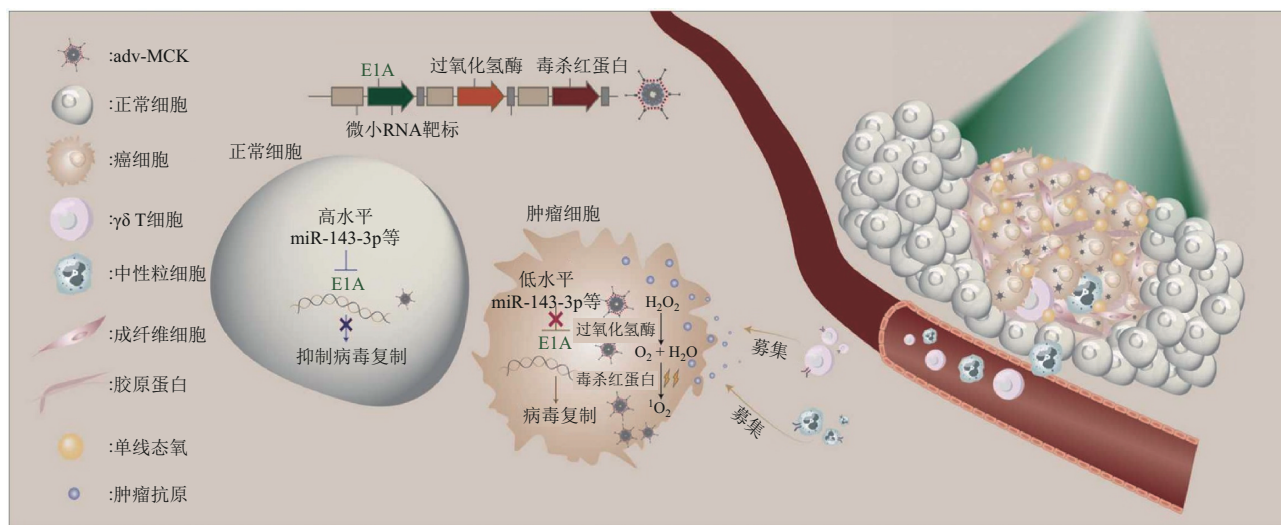


Fig. 4 Schematic illustration of a responsive oxygen-self-supplying adv-miRT-CAT-KR (adv-MCK) cascade reaction system expressing three special components of genes^[60]

图4 表达3种特殊基因组分的响应型自供氧adv-miRT-CAT-KR (adv-MCK) 级联反应系统示意图^[60]

6 总结与展望

目前PCs的治疗主要包括手术、放化疗和靶向

治疗等。手术切除是PCs的唯一根治性治疗方法,但是大多数PCs患者发现肿瘤时,已经无法完全切除或发生转移,因此,这些患者的主要治疗方法是

化疗。化疗通常在手术切除前后进行以改善预后。近年来,PCs新疗法的开发取得了进展,这些治疗包括靶向治疗以及专门针对驱动PCs生长和转移的分子机制而设计的新疗法。此外,利用自身免疫系统对抗肿瘤的免疫治疗策略在PCs治疗中显示出前景。本文综述的各种新型药物递送系统的研发有效改善了PCs的治疗效果,但目前很多仍处于基础研究阶段,提高递送系统的稳定性、靶向性、安全性、药物可控释放性等将是未来推进其实际应用亟待解决的关键问题。除了治疗,未来的一个潜在方向是关注PCs早期检测方法的开发,改善患者预后至关重要。早期发现肿瘤,缺乏有效的早期筛查方法和早期无症状导致PCs的诊断较晚因而延误最佳治疗时机,因此研发早期诊断的探针尤为重要。此外,针对PCs治疗中存在的重重困难,精准肿瘤学和个性化治疗有望在未来治疗PCs。借助精准肿瘤学技术,临床医生可以识别PCs细胞的特定突变和改变,从而采用更有针对性的治疗方法。综上所述,各类药物递送系统的持续研发,以及早期检测方法、靶向治疗和免疫治疗技术的进步将进一步改善PCs患者的预后带来希望。

参 考 文 献

- [1] Wang Y, Yan Q, Fan C, *et al.* Overview and countermeasures of cancer burden in China. *Sci China Life Sci*, 2023, **66**(11): 2515-2526
- [2] Ju W, Zheng R, Zhang S, *et al.* Cancer statistics in Chinese older people, 2022: current burden, time trends, and comparisons with the US, Japan, and the republic of Korea. *Sci China Life Sci*, 2023, **66**(5): 1079-1091
- [3] 潘瑶,陈洁瑜,余日胜.胰腺癌的影像学精准诊断与评估.浙江大学学报:医学版,2017, **46**(5): 462-467
Pan Y, Chen J Y, Yu R S. *J Zhejiang Univ Med Sci*, 2017, **46**(5): 462-467
- [4] Gong J, Huang J, Xiao G. Biomarkers for early detection of pancreatic cancer. *Prog Biochem Biophys*, 2023, **50**(5): 1069-1076
- [5] Ian Hu Z, O'Reilly E M. Therapeutic developments in pancreatic cancer. *Nat Rev Gastroenterol Hepatol*, 2024, **21**(1): 7-24
- [6] Wang J, Yang J, Narang A, *et al.* Consensus, debate, and prospective on pancreatic cancer treatments. *J Hematol Oncol*, 2024, **17**(1): 92
- [7] Yang M, Li J, Gu P, *et al.* The application of nanoparticles in cancer immunotherapy: targeting tumor microenvironment. *Bioact Mater*, 2020, **6**(7): 1973-1987
- [8] Jiang H, Hegde S, Knolhoff B L, *et al.* Targeting focal adhesion kinase renders pancreatic cancers responsive to checkpoint immunotherapy. *Nat Med*, 2016, **22**(8): 851-860
- [9] Schober M, Jesenofsky R, Faissner R, *et al.* Desmoplasia and chemoresistance in pancreatic cancer. *Cancers (Basel)*, 2014, **6**(4): 2137-2154
- [10] Shah V M, Sheppard B C, Sears R C, *et al.* Hypoxia: friend or foe for drug delivery in pancreatic cancer. *Cancer Lett*, 2020, **492**: 63-70
- [11] Merika E E, Syrigos K N, Saif M W. Desmoplasia in pancreatic cancer. Can we fight it?. *Gastroenterol Res Pract*, 2012, **2012**: 781765
- [12] Chakkerla M, Foote J B, Farran B, *et al.* Breaking the stromal barrier in pancreatic cancer: advances and challenges. *Biochim Biophys Acta Rev Cancer*, 2024, **1879**(1): 189065
- [13] AlSawaftah N M, Paul V, Kosaji D, *et al.* Ultrasound-sensitive cRGD-modified liposomes as a novel drug delivery system. *Artif Cells Nanomed Biotechnol*, 2022, **50**(1): 111-120
- [14] Daeihamed M, Dadashzadeh S, Haeri A, *et al.* Potential of liposomes for enhancement of oral drug absorption. *Curr Drug Deliv*, 2017, **14**(2): 289-303
- [15] Chen Y, Wang L, Luo S, *et al.* Enhancement of antitumor efficacy of paclitaxel-loaded PEGylated liposomes by N, N-dimethyl tertiary amino moiety in pancreatic cancer. *Drug Des Devel Ther*, 2020, **14**: 2945-2957
- [16] Kong D, Hong W, Yu M, *et al.* Multifunctional targeting liposomes of epirubicin plus resveratrol improved therapeutic effect on brain gliomas. *Int J Nanomedicine*, 2022, **17**: 1087-1110
- [17] Liu X, Situ A, Kang Y, *et al.* Irinotecan delivery by lipid-coated mesoporous silica nanoparticles shows improved efficacy and safety over liposomes for pancreatic cancer. *ACS Nano*, 2016, **10**(2): 2702-2715
- [18] Mu Y, Wang D, Bie L, *et al.* Glypican-1-targeted and gemcitabine-loaded liposomes enhance tumor-suppressing effect on pancreatic cancer. *Aging (Albany NY)*, 2020, **12**(19): 19585-19596
- [19] Obaid G, Bano S, Thomsen H, *et al.* Remediating desmoplasia with EGFR-targeted photoactivable multi-inhibitor liposomes doubles overall survival in pancreatic cancer. *Adv Sci (Weinh)*, 2022, **9**(24): e2104594
- [20] Shah V M, Dorrell C, Al-Fatease A, *et al.* Microfluidics formulated liposomes of hypoxia activated prodrug for treatment of pancreatic cancer. *Pharmaceutics*, 2022, **14**(4): 713
- [21] Chen X, Yu Q, Liu Y, *et al.* Synergistic cytotoxicity and co-autophagy inhibition in pancreatic tumor cells and cancer-associated fibroblasts by dual functional peptide-modified liposomes. *Acta Biomater*, 2019, **99**: 339-349
- [22] Kim C E, Lim S K, Kim J S. *In vivo* antitumor effect of cromolyn in PEGylated liposomes for pancreatic cancer. *J Control Release*, 2012, **157**(2): 190-195
- [23] Davis M E, Chen Z G, Shin D M. Nanoparticle therapeutics: an emerging treatment modality for cancer. *Nat Rev Drug Discov*, 2008, **7**(9): 771-782
- [24] Puri A, Loomis K, Smith B, *et al.* Lipid-based nanoparticles as pharmaceutical drug carriers: from concepts to clinic. *Crit Rev Ther Drug Carrier Syst*, 2009, **26**(6): 523-580
- [25] Ceci C, Lacal P M, Graziani G. Antibody-drug conjugates:

- resurgent anticancer agents with multi-targeted therapeutic potential. *Pharmacol Ther*, 2022, **236**: 108106
- [26] Sigorski D, Rózanowski P, Iżycka-Świeszewska E, *et al.* Antibody-drug conjugates in uro-oncology. *Target Oncol*, 2022, **17**(3): 203-221
- [27] Sommer A, Berndt S, Lerchen H G, *et al.* Antibody-drug conjugates harboring a kinesin spindle protein inhibitor with immunostimulatory properties. *Oncoimmunology*, 2022, **11**(1): 2037216
- [28] Pindiprolu S K S S, Krishnamurthy P T, Dev C, *et al.* DR5 antibody conjugated lipid-based nanocarriers of gamma-secretase inhibitor for the treatment of triple negative breast cancer. *Chem Phys Lipids*, 2021, **235**: 105033
- [29] Tummala S, Kumar M N, Pindiprolu S K. Improved anti-tumor activity of oxaliplatin by encapsulating in anti-DR5 targeted gold nanoparticles. *Drug Deliv*, 2016, **23**(9): 3505-3519
- [30] Pindiprolu S K S S, Krishnamurthy P T, Chintamaneni P K, *et al.* Nanocarrier based approaches for targeting breast cancer stem cells. *Artif Cells Nanomed Biotechnol*, 2018, **46**(5): 885-898
- [31] Zheng C, Zhou D, Li W, *et al.* Therapeutic efficacy of a MMAE-based anti-DR5 drug conjugate Oba01 in preclinical models of pancreatic cancer. *Cell Death Dis*, 2023, **14**(4): 295
- [32] Wu G, Li L, Liu M, *et al.* Therapeutic effect of a MUC1-specific monoclonal antibody-drug conjugates against pancreatic cancer model. *Cancer Cell Int*, 2022, **22**(1): 417
- [33] Zhang L, Sun L, Tang Q, *et al.* Cascade drug delivery through tumor barriers of pancreatic cancer *via* ultrasound in combination with functional microbubbles. *ACS Biomater Sci Eng*, 2022, **8**(4): 1583-1595
- [34] Farhangnia P, Khorramdelazad H, Nickho H, *et al.* Current and future immunotherapeutic approaches in pancreatic cancer treatment. *J Hematol Oncol*, 2024, **17**(1): 40
- [35] Dai H, Chen X, Yang J, *et al.* Insights and therapeutic advances in pancreatic cancer: the role of electron microscopy in decoding the tumor microenvironment. *Front Cell Dev Biol*, 2024, **12**: 1460544
- [36] Zhou M, Wang J, Pan J, *et al.* Nanovesicles loaded with a TGF- β receptor 1 inhibitor overcome immune resistance to potentiate cancer immunotherapy. *Nat Commun*, 2023, **14**(1): 3593
- [37] Saifi M A, Sathish G, Bazaz M R, *et al.* Exploration of tumor penetrating peptide iRGD as a potential strategy to enhance tumor penetration of cancer nanotherapeutics. *Biochim Biophys Acta Rev Cancer*, 2023, **1878**(3): 188895
- [38] Xin L, Gao J, Zheng Z, *et al.* Fibroblast activation protein- α as a target in the bench-to-bedside diagnosis and treatment of tumors: a narrative review. *Front Oncol*, 2021, **11**: 648187
- [39] Bockorny B, Grossman J E, Hidalgo M. Facts and hopes in immunotherapy of pancreatic cancer. *Clin Cancer Res*, 2022, **28**(21): 4606-4617
- [40] Dai W, Qiu X, Lu C, *et al.* AGIG chemo-immunotherapy in patients with advanced pancreatic cancer: a single-arm, single-center, phase 2 study. *Front Oncol*, 2021, **11**: 693386
- [41] Luo L, Wang X, Liao Y P, *et al.* Nanocarrier co-formulation for delivery of a TLR7 agonist plus an immunogenic cell death stimulus triggers effective pancreatic cancer chemo-immunotherapy. *ACS Nano*, 2022, **16**(8): 13168-13182
- [42] Tong Q S, Miao W M, Huang H, *et al.* A tumor-penetrating nanomedicine improves the chemioimmunotherapy of pancreatic cancer. *Small*, 2021, **17**(29): e2101208
- [43] 杜丽文, 杨峻峰, 叶舰, 等. 胰腺癌免疫治疗研究热点的文献计量学可视化分析. *中国普通外科杂志*, 2023, **32**(3): 357-365
Du L W, Yang J F, Ye J, *et al.* *Chin J Gen Surg*, 2023, **32**(3): 357-365
- [44] Sun C Y. Current status of immunotherapy for pancreatic cancer. *World Chin J Dig*, 2021, **29**(20): 1151-1157
- [45] Yoon A R, Hong J, Jung B K, *et al.* Oncolytic adenovirus as pancreatic cancer-targeted therapy: Where do we go from here?. *Cancer Lett*, 2023, **579**: 216456
- [46] Fu Y, Lin Q, Zhang Z, *et al.* Therapeutic strategies for the costimulatory molecule OX40 in T-cell-mediated immunity. *Acta Pharm Sin B*, 2020, **10**(3): 414-433
- [47] Kraehenbuehl L, Weng C H, Eghbali S, *et al.* Enhancing immunotherapy in cancer by targeting emerging immunomodulatory pathways. *Nat Rev Clin Oncol*, 2022, **19**(1): 37-50
- [48] Liu S, Li F, Ma Q, *et al.* OX40L-armed oncolytic virus boosts T-cell response and remodels tumor microenvironment for pancreatic cancer treatment. *Theranostics*, 2023, **13**(12): 4016-4029
- [49] Gayral M, Lulka H, Hanoun N, *et al.* Targeted oncolytic herpes simplex virus type 1 eradicates experimental pancreatic tumors. *Hum Gene Ther*, 2015, **26**(2): 104-113
- [50] Gupta S C, Hevia D, Patchva S, *et al.* Upsides and downsides of reactive oxygen species for cancer: the roles of reactive oxygen species in tumorigenesis, prevention, and therapy. *Antioxid Redox Signal*, 2012, **16**(11): 1295-1322
- [51] Hayashi H, Nishihara H. A novel treatment strategy for pancreatic cancer based on gene profiles. *Gan To Kagaku Ryoho*, 2016, **43**(11): 1326-1331
- [52] Hu Y, Sun Y, Wan C, *et al.* Microparticles: biogenesis, characteristics and intervention therapy for cancers in preclinical and clinical research. *J Nanobiotechnology*, 2022, **20**(1): 189
- [53] Huang J, Zhuang C, Chen J, *et al.* Targeted drug/gene/photodynamic therapy *via* a stimuli-responsive dendritic-polymer-based nanococktail for treatment of EGFR-TKI-resistant non-small-cell lung cancer. *Adv Mater*, 2022, **34**(27): e2201516
- [54] Madhu Krishna B, Jana S, Singhal J, *et al.* Notch signaling in breast cancer: from pathway analysis to therapy. *Cancer Lett*, 2019, **461**: 123-131
- [55] Kurtanich T, Roos N, Wang G, *et al.* Pancreatic cancer gene therapy delivered by nanoparticles. *SLAS Technol*, 2019, **24**(2): 151-160
- [56] Yang C, Huang H, Singh N M, *et al.* Synthetic conjugated oligoelectrolytes are effective siRNA transfection carriers: relevance to pancreatic cancer gene therapy. *Biomacromolecules*, 2022, **23**(3): 1259-1268

-
- [57] Murthy D, Attri K S, Suresh V, *et al.* The MUC1-HIF-1 α signaling axis regulates pancreatic cancer pathogenesis through polyamine metabolism remodeling. *Proc Natl Acad Sci USA*, 2024, **121**(14): e2315509121
- [58] Wang Y, Tang Q, Wu R, *et al.* Ultrasound-triggered piezocatalysis for selectively controlled NO gas and chemodrug release to enhance drug penetration in pancreatic cancer. *ACS Nano*, 2023, **17**(4): 3557-3573
- [59] Tang Q, Wang Y, Wu R, *et al.* Spatial-temporal-controlled NO gas and PARP1 siRNA delivery for alleviating the dilemma of deeper sonodynamic therapy in pancreatic cancer. *Chem Eng J*, 2024, **490**: 151775
- [60] Chen Y, Wang J, Huang Y, *et al.* An oncolytic system produces oxygen selectively in pancreatic tumor cells to alleviate hypoxia and improve immune activation. *Pharmacol Res*, 2024, **199**: 107053

Drug Delivery Systems for Pancreatic Cancers Treatment*

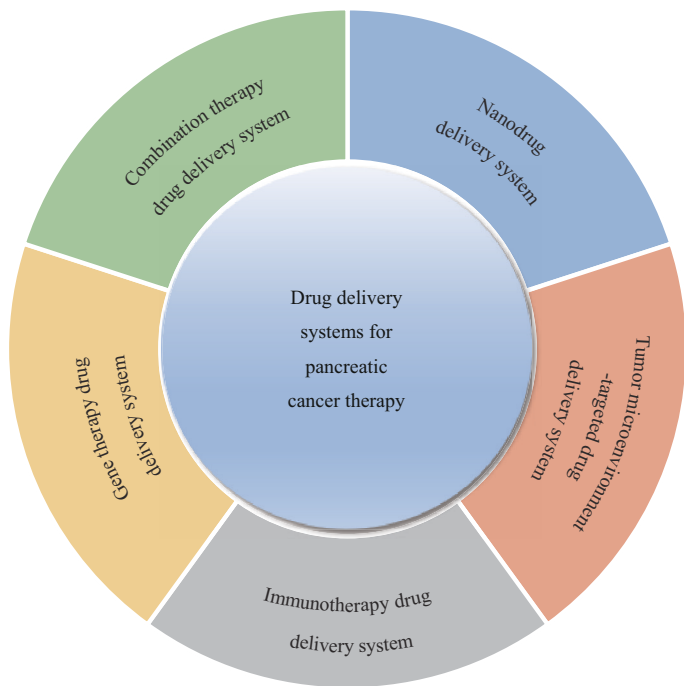
SHI Wan-Rui¹⁾, CUI Li-Gang¹⁾, LIANG Xiao-Long^{1,2,3)**}

¹⁾Department of Ultrasound, Peking University Third Hospital, Beijing 100191, China;

²⁾State Key Laboratory of Vascular Homeostasis and Remodeling (Peking University), Beijing 100191, China;

³⁾Beijing Key Laboratory of Interdisciplinary Research in Gastrointestinal Oncology (BLGO), Beijing 100191, China)

Graphical abstract



Abstract Pancreatic cancers (PCs) is a common malignant tumor with poor prognosis in the digestive system. Its main treatment methods include surgery, radiotherapy, chemotherapy, and targeted therapy. The early diagnosis rate of hidden onset of PCs is low, and most patients have already lost the opportunity to undergo surgery when diagnosed with PCs. Chemotherapy is still the main treatment for advanced PCs, but the use of chemotherapy drugs in PCs can easily lead to drug resistance. The most significant feature that distinguishes PCs from other tumors is its rich and dense matrix, which not only hinders drug penetration but also impedes the infiltration of immune cells. The above reasons have led to a very low survival rate of PCs patients. Therefore, drug delivery systems are very important in the diagnosis and treatment of PCs. They can improve drug delivery, enhance

* This work was supported by grants from The National Natural Science Foundation of China (32271443), Research Project of Peking University Third Hospital in State Key Laboratory of Vascular Homeostasis and Remodeling (Peking University) (2024-VHR-SY-03), and Beijing Natural Science Foundation (JQ22024, L232087).

** Corresponding author.

Tel: 86-10-82264405, E-mail: xiaolong_liang@bjmu.edu.cn

Received: January 18, 2025 Accepted: April 3, 2025

biological barrier penetration, reduce side effects, and combine multiple treatment methods. Therefore, the treatment prospects of PCs are very broad. Currently, drug delivery systems widely applied in PCs primarily include nanodrug delivery systems, tumor microenvironment-targeted drug delivery system, immunotherapy drug delivery system, gene therapy drug delivery system, and combination therapy drug delivery system that synergize multiple therapeutic modalities. Emerging drug delivery systems (DDSs) have revolutionized PCs treatment by addressing these challenges through multiple mechanisms. Nanoformulations improve drug solubility, prolong circulation time, and reduce systemic toxicity *via* passive/active targeting. Smart DDSs responsive to PCs-specific stimuli enable extracellular matrix degradation, tumor-associated fibroblasts reprogramming, and vascular normalization to enhance drug accessibility. Last but not least, carrier systems loaded with myeloid-derived suppressor cell inhibitors or T cell activators can reverse immunosuppression and potentiate immunotherapy efficacy. Advanced platforms co-deliver chemotherapeutics with immunomodulators, gene-editing tools, or sonodynamic agents to achieve synergistic antitumor effects. These platforms aim to address critical challenges in PCs treatment, such as enhancing drug bioavailability, overcoming stromal barriers, reprogramming immunosuppressive niches, and achieving multi-mechanistic antitumor effects. This article provides a systematic summary and prospective analysis of the current development status, latest cutting-edge advances, opportunities, and challenges of the above-mentioned drug delivery systems in the field of PCs therapy.

Key words pancreatic cancer, drug delivery system, liposome, gene therapy, immunotherapy

DOI: 10.16476/j.pibb.2025.0037

CSTR: 32369.14.pibb.20250037